

PURPOSE: To enable to discriminate types of pathogenic tissue, by giving multiple different stimulation to tissue, detecting a response of the tissue in proportion to each stimulation, classifying the tissue by processing a combination of each response, and discriminating the tissue in comparison with a known list of an expected tissue type. CONSTITUTION: When cervical cancer is to be detected, a vaginal wall 31 of a patient is opened by a microscopic examination 30 at first, and the tip end of a probe 1 is exposed. The tissue of the cervixuteri 32 is stimulated by probe 1, the response of the stimulation is processed by a control device 20. That is to say, a first electrode 3 of an electric wire is placed at the center of a bound of optical fiber 4 in an outside tube 2, and the other three electrodes 5, 7 are placed at an inner surface adjacent to the outside tube 2 on the probe 1.; Electrical responses obtained by stimulating tissue with these electrodes 3, 5, 7 are measured, and the measured electric signals are compared with measured and received radiation, and then compared with known values to discriminate the tissue by the comparison results.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-250837

(43) 公開日 平成7年(1995)10月3日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 B 10/00	T			
1/303				
1/307				
1/31				
			A 6 1 B 1/30	
			審査請求 未請求 請求項の数20 F D (全 18 頁)	

(21) 出願番号 特願平6-290377

(22) 出願日 平成6年(1994)11月1日

(31) 優先権主張番号 7 7 4 6 1 / 9 4

(32) 優先日 1993年11月1日

(33) 優先権主張国 オーストラリア (A U)

(71) 出願人 594193298  
 ボーラテクニクス・リミテッド  
 オーストラリア国 2000 ニューサウス  
 ウェールズ州・シドニー・ウィリアム スト  
 リート・140・レベル1

(72) 発明者  
 ジョン・ヴィクター・マルコム・コッパ  
 ソン  
 オーストラリア国 2011 ニューサウス  
 ウェールズ州・ボット ポイント・マクリー  
 ストリート・12・マクリー レジス・ス  
 イート905

(74) 代理人 弁理士 山川 政樹

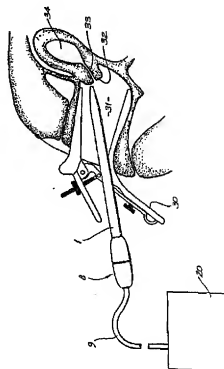
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織タイプ認識方法およびそのための装置

(57) 【要約】

【目的】 前掲活動または熱活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別する方法および装置を提供する

【構成】 この装置 (21、150) は、組織に接触するように構成され、電気、光、熱、音、磁気など複数の異なる刺激を組織に与えて、刺激に対する複数の物理的応答を検出するための構成 (3-7、17-47、158-163) を含むプローブ (1、10、151) を含む。プロセッサ (22、153) で、応答を組み合わせて処理し、組織を範囲分けし、次いで、予期される組織の一覧表とその範囲分けを比較して組織を識別する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 前記活動または極活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別する方法において、

- (a) 複数の異なる刺激を組織に与えるステップと、
- (b) 各刺激に対応する組織の応答を検出するステップと、
- (c) 各応答を組み合わせて処理して、組織を範囲分けするステップと、
- (d) 予期される組織タイプの既知の一覧表と組織の範囲分けを比較して組織を識別するステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 前記刺激が、電気刺激、光刺激、音響刺激、磁気刺激および熱刺激から成る部類から選択されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記刺激のうちのどれか1つまたは複数、連続刺激信号、パルス連続刺激信号、周波数変調刺激信号および位相変調刺激信号から成る部類から選択されることを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記光刺激信号が、それぞれ別々のスペクトル帯域幅の複数のパルス光信号のシーケンスから成り、前記シーケンスが、組織の応答が実質的に同時に得られるほど迅速に繰り返されることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項5】 量子サンプル応答が検出されるように、すべての前記刺激が実質的に同時に組織に与えられることを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項6】 ステップ(c)が、1つまたは複数の所定のプロセス・ステップによって各前記応答を処理し、各前記プロセス・ステップごとに、処理された結果を得て、各前記処理結果を所定の方法で組み合わせて前記組織の範囲分けを行うことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項7】 少なくともN個の刺激( $N \geq 2$ )が使用され、前記応答が、少なくともN+1個の前記処理結果として処理されることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記刺激が、8つの前記処理結果を提供する電気刺激および光学刺激から成ることを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記処理結果ごとの加重値が、所定のものであり、かつ前記一覧表内の組織タイプおよび各前記処理結果の前記一覧表との特定の関連性に基づく、前記処理結果の加重合計によって前記処理結果を組み合わせたことを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項10】 前記プロセス・ステップが、前記電気刺激および磁気刺激の場合は、振幅応答、周波数応答、絶対振幅判定、位相応答、スペクトル応答、時間に対する第1差分応答、および時間に対する第2差分応答

前記光刺激の場合は、スペクトル応答および空間応答

前記音響刺激の場合は、振幅応答、周波数応答から成る部類から選択されることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項11】 前記処理結果が、線形プログラミング、相互相関、およびニューラル・ネットワークのうちの1つを使用するアルゴリズム法によって組み合わせられることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項12】 組織タイプの前記一覧表が、手動で検査され、病理学的に分類され識別されたサンプルの組織タイプを、前記サンプルからステップ(a)、(b)、(c)で得られた処理済み応答と相互参照することによって得られ、それによって、それらの応答が、前記組織の手動検査や病理学的分類がないときに、前記方法を使用することによって得られると予期されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項13】 前記組織が、子宮頸組織、乳腺組織、皮膚組織、肺組織、前立腺組織、および結腸組織のうちの1つまたは複数で構成されている疑いがあることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項14】 前記処理ステップおよび比較ステップがリアルタイムで行われ、前記識別が前記範囲分けと前記一覧表中の組織タイプとの統計比較から成ることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項15】 前記組織が生体の一部を形成することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項16】 前記活動または極活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別するための装置において、

前記組織に当たり、複数の異なる刺激で前記組織を刺激するように構成された複数のエネルギー源と、それぞれの前記刺激に対する前記組織の応答を検出し、かつ前記応答を制御装置に結合するように構成された複数の検出器とを備え、前記制御装置が、前記組織を範囲分けするために前記応答を組み合わせて処理するように構成されたプロセッサ構成と、予期される組織タイプの一覧表を備えるメモリ構成と、前記組織を識別するために、前記一覧表から得た前記予期される組織タイプと前記組織の範囲分けを比較する比較構成と、識別された組織タイプを前記装置のユーザに示すための指示装置とを備えることを特徴とする装置。

【請求項17】 前記エネルギー源および前記検出器が、検査中の生体内またはその外部表面上にある前記組織に接触するように操作者によって操作可能なプローブ中に構成されることを特徴とする請求項14に記載の装置。

【請求項18】 電子識別を介して、組織に刺激を運ぶプローブが数値的に直列化され、プローブを使用するたびにそのことが自動的に数値的に記録され、所々のプローブの繰返し使用回数が自動的に事前に制限されること

3

を特徴とする請求項17に記載の装置。

【請求項19】 組織に面する形状の一端を有し、少なくとも一つが、前記一端に至り、かつ前記一端へ向かう第1の方向へ電磁放射線を運ぶように構成され、少なくとも他の一つが、前記一端から遠ざかり、前記一端から遠ざかる第2の方向へ前記電磁放射線を運ぶように構成された、少なくとも2つの電磁放射線用経路を備えるプローブと、

前記少なくとも1つの第1方向の経路に沿って、前記電磁放射線を第1の波長で送り、あるいは第1の波長に関連付け送るために前記少なくとも1つの第1方向経路に接続された第1の電磁ジェネレータ手段と、前記少なくとも1つの第1方向経路に沿って前記電磁放射線を、前記第1の波長と異なる第2の波長で送るために前記少なくとも1つの第1方向経路に接続された第2の電磁ジェネレータ手段と、

前記組織によって後方散乱された前記第1および第2の波長の前記放射線を受け取るために前記少なくとも1つの第2方向経路に接続された受取り手段と、

電気信号を前記組織に印加するための少なくとも1つの電極手段と、前記組織によって結果的に得られる電気応答を測定するための電気測定手段と、

測定された電気信号と測定され受け取られた放射線を比較し、それらを既知の値と比較し、それによって組織タイプを識別する比較手段とを備えることを特徴とする、前癌活動または癌活動を含む病変を示すものを含む異なる組織タイプを識別するための装置。

【請求項20】 第1の波長の電磁放射線で組織を照射するステップと、

前記第1の波長と異なる第2の波長の電磁放射線で前記組織を照射するステップと、

前記組織によって後方散乱された前記第1および第2の波長の放射線を受け取るステップと、

電気信号を前記組織に供給し、その結果得られる組織の電気応答を測定するステップと、

前記受け取られた放射線および電気応答信号の数学的変換を行い、正常組織タイプおよび異常組織タイプの主要特徴の一覧表と前記数学的変換を比較することによって前記組織の状態を識別するステップとを含むことを特徴とする、前癌活動または癌活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、前癌段階または癌段階を伴う病変を示す組織、病的な組織、および移行段階にある組織を含む異なる組織を識別する方法および装置に関する。

【0002】 異なる組織タイプの識別は、組織の物理特性の1組の測定を介して行われる。本発明は、詳細には、表皮、および体内への直接アクセスを可能にする内

4

視鏡などの手段によって検査できるものを含む異なるタイプの組織の識別に関する。本発明の特定の応用は、子宮頸の検査に関する。

【0003】

【従来の技術】 前癌または癌の病変を示す組織を早期に検出することは、治療を成功させるうえで重要である。現在使用されている検出技法は、不正確であり、操作者が誤りを犯しがちであると共に、時間がかかる。この好例は、子宮頸癌用のPapスミアである。進行癌の病変を検出するためにも使用できるX線診断は、放射線の被曝による悪影響を与える恐れがある。

【0004】 Papスミア試験によってもたらされる正の結果は一般に、子宮頸を拡大して観察できるようにするコルポスコープを使用する視覚的検査によるものである。子宮頸の疑わしい領域が、熟練した医師によって評価され、医師は次いで、観察した組織について主観的な判断を下す。子宮頸には多数の組織タイプがあり、そのいくつかは、視覚的特性および組織的特性を含め、臨床診断を非常に難しくし、かつ誤らせる、類似の外観を示す。

【0005】 類似の主観的評価は、たとえば悪性黒色腫など他の癌性前活動および癌性活動の位置の検出および治療において重要な役割を果たしている。

【0006】 組織の物理特性の測定を使用して癌性組織と非癌性組織を区別しようとして、いくつかの方法および装置が開発されている。皮膚または組織の電気測定が使用されている。そのような電気測定だけでは、効果的な診断に必要とされる情報は提供されない。

【0007】 米国特許第4537203号では、人体の一部に取り付けられた一対の電極を有する異常細胞検出装置が開示されている。この特許では、異なる周波数での2つの電圧が電極対面に印加される。2つの周波数で測定されたキャパシタンスは、異常細胞の存在を示す。

【0008】 米国特許第4955383号では、組織中の病的状態の有無を判定する方法および装置が開示されている。この特許では、電極アレイを使用して表皮電位が測定される。

【0009】 米国特許第5143079号では、組織中の腫瘍を検出するための装置が開示されている。この装置は、人間の組織の誘電率を判定するための手段を含む。特定の領域のインピーダンスは、組織の誘電率および導電率に依存する。組織に異質な部分があるとインピーダンスの変動が発生する。

【0010】 光学測定によって組織の物理特性を測定することも知られている。たとえば、米国特許第5036853号に記載された装置は、子宮頸癌の癌性前活動または癌性前活動の結果として生理学的に変化している疑いのある子宮頸組織を識別するために使用される。この構成では、誤った測定を避けるには、子宮頸の表面に対してプローブ装置を正しく位置決めする必要があ

5

る。この特許に記載された装置は、正しい位置決めを保證することができない。

【0011】上述の構成には多数の欠点がある。具体的には、各構成は一般に、特定のタイプの癌に使用するように構成され、かつほとんど同じ条件の下で医師に提供される。したがって、そのような装置は、子宮頸、皮膚、結腸など複数の組織タイプおよび癌タイプに効果的に使用することも、そのような癌が見つかる位置で都合よく使用することもできない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、体内または人体の周りの様々な位置での使用を可能にし、前癌活動および癌活動の存在を含む組織タイプの客観的識別を迅速に行うことができる、組織タイプ認識方法および装置を提供することである。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の一態様によれば、前癌活動または癌活動を含む病変を示すものを含む異なる組織タイプを識別するための装置が開示される。前記装置は、前記組織に面する形状の一端と少なくとも2つの電磁放射線用経路とを備えるプローブを有し、その電磁放射線用経路は、少なくとも一つが前記一端に至り、かつ前記一端へ向かう第1の方向へ電磁放射線を送るよう構成され、少なくとも他の一つが、前記一端から遠ざかり、前記一端から遠ざかる第2の方向へ前記電磁放射線を送るよう構成されている、前記少なくとも1つの第1方向の経路に沿って、前記電磁放射線を第1の波長で送り、あるいは第1の波長に関連付け送るために前記少なくとも1つの第1方向経路に接続された第1の電磁ジェネレータ手段と、前記少なくとも1つの第1方向の経路に沿って前記電磁放射線を、前記第1の波長と異なる第2の波長で送るために前記少なくとも1つの第1方向の経路に接続された第2の電磁ジェネレータ手段と、前記組織によって後方散乱された前記第1および第2の波長の前記放射線を受け取るために前記少なくとも1つの第2方向の経路に接続された受取り手段と、電気信号を前記組織に加えられ、かつ1つの電極手段と、前記組織から得られた電気応答を測定するための電気測定手段と、測定された電気信号と測定され受け取られた放射線を比較し、それらを既知の値と比較し、それによって組織タイプを識別する比較手段とを備える。

【0014】「波長」の語が電磁放射線の型に関して使用される場合、そのような波長のスペクトル帯域幅は有限であることに留意されたい。

【0015】本発明の他の態様によれば、前癌活動または癌活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別する方法が開示される。前記方法は、第1の波長の電磁放射線の前記組織を照射するステップと、前記第1の波長と異なる第2の波長の電磁放射線の前記組織を照射するステップと、前記組織によって後方散乱

6

された前記第1および第2の波長の放射線を受け取るステップと、電気信号を前記組織に供給し、その結果得られる組織の電気応答を測定するステップと、前記受け取られた放射線および電気応答信号の数学的変換を行い、正常組織タイプおよび異常組織タイプの主な特徴の一覧表と前記数学的変換の結果とを比較することによって前記組織の状態を識別するステップとを含む。後方散乱される放射線が、反射された放射線を含むことに留意されたい。

10

【0016】本発明の他の態様によれば、前癌活動または癌活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別する方法が開示される。前記方法は、

- (a) 複数の異なる刺激に組織を従わせるステップと、
- (b) 各刺激に対応する組織の応答を検出するステップと、
- (c) 各応答を組み合わせて処理して、組織を範囲分けするステップと、
- (d) 予期される組織タイプの既知の一覧表と組織の範囲分けを比較して組織を識別するステップとを含む。

20

【0017】本発明の実施態様によれば、前癌活動または癌活動の結果として生理学的に変化している疑いのある組織を識別するための装置が開示される。前記装置は、組織に当たり、あるいは接触し、複数の異なる刺激で組織を刺激するように構成された複数のエネルギー源と、それぞれのまたは複数の前記刺激に対する前記組織の応答を検出し、かつ前記応答を制御装置に結合するように構成された検出器とを備え、前記制御装置は、前記組織を範囲分けするために前記応答を組み合わせて処理するように構成されたプロセッサ装置と、予期される組織タイプの一覧表を備えるメモリ装置と、前記組織を識別するために、前記一覧表から得られた前記予期される組織タイプと前記組織の範囲分けを比較する比較装置と、識別された組織タイプまたはその確率を前記装置のユーザに示すための指示装置とを備える。

30

【0018】

【実施例】光学検知による癌検出は、一般的にセンサ・アレイ上への問題の組織領域を結像させる。そのような技法は多数の制限を課す。第1に、癌検出にとっては、組織からの表面反射よりも組織およびその周辺の透過および散乱の方が重要であるのに、光学結像センサは主として表面反射に応答する。第2に、検知された像は通常、表面反射率、放射率、鏡面反射、表面流体、周辺光など組織表面の干渉特性によって大きな影響を受ける。第3に、センサ・アレイの各画素間に受け取られた光学信号は一般に、赤外線 (RGB) カメラ・システムと同様にごく少数の波長領域にスペクトル分離される。第4に、電気測定、磁気測定、または音響測定を組織の投影された各画素に同時に行うことはできない。ある領域の組織タイプを識別するには、本発明者が発見したように、そのような測定を光学情報と組み合わせることが最も重要であることがある。また、対象領域は必ずし

50

も、カメラなどの結像システムによって照明・検知するの十分にアクセス可能であるとは限らない。

【0019】 裸眼または結像システムによって組織を見るとき、像として観測されるものは組織の微細な各領域によって反射される照明光である。これは主として、表面反射光を表し、表面上で支配的な流体、表面に存在する酸化剤またはその他の薬品あるいはpH現象、表面温度、照明のタイプおよび角度によって、支配されないにしても、大きな影響を受けることがある。したがって、表面またはその近くにある細胞または組織からの光は、一般に、わずかに深いところにある細胞または組織からの光と比べると、意または前席に関する識別情報が少ない。しかし、内部からの光は主として表面反射によって視覚的にあいまいになる。したがって、信号としてのこのようなより深い細胞の光学特性にアクセスし、同時に表面細胞からの反射をなくするシステムが極めて望ましい。そのような識別を行うために本明細書で説明する実施例で使用される手段は、照射される組織の領域と、放射線が検査される組織の領域との「制御された空間分離および光学分離」である。

【0020】 裸眼または従来型の光学結像システムで観察するうえで、前述の組織の各「画素」の局所移動特性を観測するプロセスに必要なものはない。これは、最終効果が表面反射よりも優れた組織識別を可能にするものである。透過と吸収と散乱と逆反射の間の複雑な光学の結果である。このプロセスは、本明細書で後方散乱と呼ばれ、以下で説明する好ましい実施例で使用される基本機構を構成する。

【0021】 後方散乱能力が測定された近接する領域全体から得た情報は、光学像として再構築される（すなわち、測定を行ったときと同じ空間順序で再構築される）と、後方散乱された値の「像」を再構築表面上に形成する。そのような像は、本明細書では「後方散乱像」と呼ばれ、ある領域における細胞タイプおよび組織タイプを識別するために有用なマッピングを可能にする。本発明の一実施例は、そのような後方散乱像を作成するための手段を提供する。また、像の各画素の組織の局所的に支配的な誘電特性およびインピーダンス特性に関する電気測定データを含めると、多次元結像機構が提供される。本明細書で説明する後方散乱結像機構は、各画素領域での電気パラメータ、磁気パラメータ、音響パラメータ、超音波パラメータ、熱パラメータ、光学パラメータなどの物理パラメータのうちのどれか1つまたは複数を測定する概念を含む。したがって、後方散乱像は、複数のエネルギー・タイプおよび物理機構の各画素領域での特徴付けを含むことができる。

【0022】 したがって、後方散乱像は、複数のエネルギー・タイプおよび物理機構の各画素領域での特徴付けを含むことができる。後方散乱信号変数は主として刺激/受信伝送性のものであるが、システムに含まれる、

各画素領域での自己特性（支配的な温度や静電位など）の測定は、本明細書では後方散乱像の定義内に含まれる。

【0023】 検出では、偽負結果ゼロの達成に近づくことが特に重要なので、多数の細胞タイプを判定するためにできるだけ多くの独立ディスクリミネータ（識別子）を使用することが望ましいことが多い。たとえば、独立刺激/受信エネルギー形態（たとえば、磁気）を含む所与の機構が多数の細胞タイプの区別に対して1%の追加統計寄与率しか与えず、使用される他のエネルギー形態（たとえば、光学エネルギーおよび電気エネルギー）の和効果を、統計的に98%の精度の区別を可能にするものである場合、1%の磁気寄与率を複合追加することによって、 $[100\% \text{ ないし } 98\%] = 2\%$  から  $[100\% \text{ ないし } 99\%] = 1\%$  へシステムの不正確さを半分にすることができる（光学エネルギー、電気エネルギー、および磁気エネルギーの場合）。したがって、見かけ上は低い統計識別機能の寄与によって、システム全体の性能を大幅に向上することができ、おそらく、このエネルギー形態をシステムに含めることが保証される。このため、多数の異なるエネルギー形態および機構を伴う複数の測定は（実施するのがやっかいであり、超小型化技法に必要とする1つの小型プローブに組み込むのが難しいが）、好ましい実施例の望ましい特徴を表す。

【0024】 したがって、組織の表面にアクセスできるようにし、上記で論じた制限のいくつまたはすべてを回避することができる適切に構成されたプローブを使用することが望ましい。物理プローブによって進入する領域の近くでの検出の場合、実質的な視覚的フィードバックを可能にし、かつ臨床医が最もうまく位置決めできるようにしながら、組織表面にアクセスすることが重要である。したがって、プローブが使用される実施例は、可視性を最大にしてあいまいさを最小限に抑え、同時に対象組織の輪郭をたどるようにセンサを刺激できるように構成すべきである。表面の近くで組織タイプを判定する精度は、そのような機能に極めて依存する。厳密な測定を行うには、表面方向への偏向の制御、表面に対する加圧、およびバックグラウンド・ライト、流体、寄生電磁振動、寄生機械振動など不要な器具雑音の除去が重要である。

【0025】 さらに、刺激が、電気によるものであれ、光学的なものであれ、音響によるものであれ、磁気によるものであれ、熱によるものであれ、超音波によるものであれ、測定精度に対するこれらの制限は、組織表面との間で刺激エネルギーを選ぶために使用される方法と相互に依存する。

【0026】 本明細書で説明する実施例の結像プローブでは、各当該空間領域に関する決定が単一の読取り値ではなく複数のN個の読取り値に基づくものになるように、前記領域に関するデータを集合的に累積することが

好ましい。そのようなサンプリング・プロセスでは、統計精度が $\sqrt{N}$ に比例して向上する。また、結像システムを介して導くことができるコンピュータ画面上のピクチャに類似している。対象領域における各組織タイプまたは組織タイプの結果的に得られる「ピクチャ」を確認できると好都合である。

【0027】したがって、物理変数を測定する前駆・癌検出システムの設計では、それぞれ関与する応用例に対処するように特定の構成された、複数のプローブ・タイプに適合するデータ収集システムを有することが妥当である。したがって、プローブは交換時に、自動校正と相互交換可能であるべきである。また、実行中の試験を無効化する恐れがある誤用、誤配置、あるいは不適当または支配的な条件を飲み取るフィードバックを、試験を行う臨床医に提供することも重要である。

【0028】そのような情報は、検知プローブが癌組織または前癌組織に瞬間的に近接したことに關する他の警告アラームと共に、容易にあるいはただちに利用可能であるべきである。使用中に、臨床医は、当該組織領域上へのプローブの操作に没頭しがちであり、したがって、コンピュータ画面や、他の従来型ディスプレイや指示装置（以下インディケータともいいう）に注意を集中することができない。したがって、適当リアルタイム・フィードバックを臨床医の操作者に提供し、同時に重要な測定データを記憶する構成は、癌測定器具の関連要素である。

【0029】プローブは通常、変動しやすい光学特性および電気特性を有する流体を含む環境で使用されるので、この変動性に対処するように透過、受受信センサ、および電気性能を校正することはさらに難しい。光学測定は、表面反射ではなく人体による材料の透過、吸収、後方散乱に基づくものであることが望ましい。校正用の反射率基準に垂直にプローブ先端を置くと、主としてこの基準の表面反射率のために応答が発生する。そのような校正では、放射/受信率は、反射率基準からプローブ面までの距離に対して単純なものではなく、その距離に極めて依存する。したがって、この校正プロセスで実際の測定の条件をシミュレートすることは難しい問題である。

【0030】操作者によって扱われ、組織表面に欠欠的に接触し、室温と組織の温度の差のために温度が変化するプローブでは、半導体およびその他の構成要素が使用される。特に、プローブ面に半導体接合部を備えた構成要素の場合、性能が変動すると、温度変化の重大な結果がもたらされることがある。したがって、測定を行っている間、そのような構成要素が有する瞬間温度をデータ処理システムが補償することが望ましい。

【0031】現在の所、通常組織タイプと前癌組織タイプと癌組織タイプの間の物理的に測定可能な差異をもたらす基礎機構は、現象学モデルの観点からしか理解され

ていない。任意のタイプの癌について、各判別パラメータの有意性を厳密に予測することはできない。その結果、そのような検出器具を校正するプロセスは、使用される識別アルゴリズムと、そのアルゴリズムの基礎となる基本測定とに直接、相互連結される。これは、設計アルゴリズムを真に最適化できるのは、適当な形状、効率、および（たとえば）電子光学性能の安定でかつ繰返し可能なブロープ設計を使用し、癌およびその前駆状態に関する確実に正確なデータを収集するときだけであることを意味する。したがって、連続反復を介してアルゴリズムを最適化するための手段と、様々な実施例によって得られる結果を達成するための手段は、校正プロセスの一部になる。

【0032】1つまたは複数の電極を使用して、組織タイプの識別に使用できる多数のディスクリミナント（判別子）を提供することができる。単一の電極を使用するとき、患者は、体の他の部分と何らかの形で接触することによって接地される。たとえば、心電計（ECG）就取りで使用される電極を使用し、あるいは一方の手を食塩水に浸し、または電子機器作業員のように導電性リスト・バンドを一方の手に着用する。複数の電極を使用することによって、それらの相対取り値を追加的に使用して、他の測定を確立することができる。たとえば、光学測定は、組織表面に接触して適切に置かれた光学トランスデューサを介してうまく確立される。対称的に位置する電極から得た就取り値の非対称性は、組織表面に対するプローブ先端の非対称性を示す。

【0033】電極は、先端を切った絶縁ワイヤを使用することによって得られる前記絶縁体の面而被覆された金属製円板の形をとることができる。電極は、円、円角、正方形、長方形、三角形、円のセグメントまたは環のセグメントを含むことができる多数の形状のうちのどれか1つをとることができる。電極の配向は、検査中の組織部分の重心に対称的であっても、非対称的であってもよい。

【0034】電極表面自体は金属でも非金属でもよい。たとえば、電極は、チタン上に結合されたシリコン、炭素、または二酸化チタンなどの半導体で構成することができる。

【0035】電極は、塩端によって組織に結合された電解槽（たとえば、銀/氯化銀や水銀/塩化第一水銀）で構成することもできる。ゲルまたはスポンジまたは細孔栓を含む電解質の形の塩端を金属電極と共に使用することもできる。

【0036】電極を使用し、以下のものなど多数の電気特性を測定することができる。導電率、一連の周波数で正弦波電圧を電極に印加したときに流れる同相電流を求める。

一連の周波数でのシステムの複合インピーダンス、電圧を印加したときの組織上の電極への電流、電流は、その時間成分または周波数成分によって分析することが

できる(たとえば、フーリエ分析)。時間分析は、電流対時間曲線の形状によるものでも、その曲線の等式中のパラメータによるものでも、等価電気回路中の構成要素の値によるものでもよい。電圧パルスの電極への印加を停止した後の組織からの電流。分析は、上述のように、時間的なものでも、周波数に関係するものでもよい。除去される前に、このシステムが平衡状態に達するのに十分な時間の間一定に維持された印加電圧のステップ除去の後の引込み電流のない電圧減衰(非常に高いインピーダンスへの電圧減衰)

【0037】上記測定を実行するために使用される電子回路は、ハード配線しても、コンピュータによるソフトウェア制御下においてもよい。後者の場合、実行する測定のタイプは、前の測定の結果に応じて変更することができる。

【0038】この機能は、電気的読取り値、光学的読取り値、またはその他の読取り値が信頼できるものになるようにプローブを組織上に正確に置けるようにするために重要である。プローブ配向が受け入れられる範囲外である場合、データを拒否すべきである。ソフトウェアのニーズを満たすように様々な電極構成および信号分析回路を選択することができる。組織のタイプによっては、コンピュータが、標準測定方式を使用する明確な診断を行えるようにできないことがある。その場合、ソフトウェアその他によって回路を変更し、補正判定を行うことができる。

【0039】プローブは、反射鏡、または検査中の組織の妨害されない眺めを臨床医に提供するその他の支援器具を使用して、人体の表面を横切って操作することも、あるいは体内で操作することもできるようにすべきである。特にデータ・サンプリングの任意選択のビデオ録画を行う場合、ハイ・レベルの照明を可能にするに十分な透き間もあるべきである。多数の内部応用例では、プローブが応答できるようにすべきである領域の寸法は直径が2mm程度でよい。したがって、プローブの解像度はその寸法の前駆組織を解像するのに十分なものでなければならない。

【0040】前駆組織検出および組織検出を行ううえで有用な様々な好ましい基準について述べたので、次に、多数の特定の実施例を説明することができる。

【0041】図1は、カップリング8を介してプローブ1自体に接続されたケーブル9を介して制御装置20に結合されたプローブ1を含む前駆組織および組織を検出するための装置を示す。この実施例中のプローブ1は、子宮頸部を検出するために使用され、図1はさらに、プローブ1の先端を露出するために患者の膈31の壁を開くために使用される換鏡30を示す。子宮頸32は、子宮34への経路を形成する産道33の終端である。プローブ1は、子宮頸32の組織を刺激し、かつ制御装置20で処理できる刺激に対する応答を得るため

に、子宮頸32の表面全体を移動できる。

【0042】図2に示したように、プローブ1は電気絶縁および機械強度の役を果たす外部チューブ2を含む。チューブ2内には、光ファイバ4の束の中心に位置決めされた電気ワイヤの平坦な端部の形の第1の電極3が位置している。他の3つの電極5、6、7は、外部チューブ2の内部表面に隣接し、かつ接合するように位置決めされた円筒形金属製チューブの一部を構成する形状である。

【0043】図1の構成において有用な第2の実施例2のプローブ10を図3に示す。プローブ10のこの実施例は、電極5、6、7とは異なる形状を有する3つの電極15、16、17だけを使用して実現される、より小型の設計を示す。電極15、16、17の形状によって、電気測定および光学測定は組織の同じ領域上で行われる。電極15、16、17は外部チューブ12に隣接し、かつ接合し、3本の光ファイバ14の束が電極の間に位置決めされている。

【0044】第1の実施例のプローブ1を使用して、中央の第1の電極3と他の電極5、6、7の間で最初の電気測定を3回行う。これらの測定の結果を比較し、結果が大きく異なる場合は、プローブ1の先端が組織に様に接触していないことを示すので測定値を放棄する。

【0045】好ましい実施例では、雑音と、測定された信号間の相互干渉とを低減する方法として、光学的特性と電気特性の両方にパルス測定が使用される。このため、図4および5に関して説明するように、本発明の例は電気パルスのシーケンスの使用を含む。

【0046】図2のプローブ1を使用するための電気パルスのシーケンスのグラフを図4に示す。電極6および7を遮断して、電極3と電極5の間に電圧パルス $U_1$ 、 $U_2$ を印加する。このパルスの次に、電極5および7を遮断して、電極3と電極6の間にパルス $U_3$ 、 $U_4$ を印加する。この次に、電極5および6を遮断して、電極3と電極7の間にパルス $U_5$ 、 $U_6$ を印加する。各パルス $U_1$ 、 $U_2$ 、 $U_3$ 、 $U_4$ 、 $U_5$ 、 $U_6$ および $U_7$ 中およびその直後に、システムが電気応答を測定し、前記応答は次いで、記憶値と比較される。これについて以下で説明する。結果が大きく異なる場合は、プローブ1の先端が組織に様に接触していないことを示すので、その結果を放棄する。多数の読取り値を取れるようにするために、パルス持続時間およびシーケンス持続時間は比較的短く、ミリ秒のシーケンス範囲内で通常数十ない数百マイクロ秒であり、リアルタイムの有用な情報を提供する。測定値が、プローブ1の位置決めが正しいことを示す場合、電極を対称的に接続し、すなわち、電極3と電極5、6、7の間に電圧パルス $U_1$ (5、6、7)を印加して第4の測定を実行する。

【0047】図5は、図3に示した構成に使用される電気パルスの類似のシーケンスを示す。この実施例では、所与の時間での電界の対称性はもはや実現されない。電



極15と接続された電極16および17の間に印加される $U_{15(16,17)}$ 、電極16と接続された電極17および15の間に印加される $U_{16(17,15)}$ 、および電極17と接続された電極15および16の間に印加される $U_{17(15,16)}$ の3つの電気パルスを使用する。測定された応答の相対的な大きさは、プローブの位置決めが正しいか、それとも誤っているかを示す。

【0048】本発明の他の形では、プローブで1つの電極を使用するだけでなく、多数の好都合な方法のうちのどれか1つ、たとえば体のある部分への導電パッドを使用し、皮膚または組織への第2の接続を行うことができる。

【0049】上記実施例のプローブ1および10を使用して、組織の電気特性を多数の方法で判定することができる。たとえば、上述のように矩形の電気パルスを電極に加え、パルスに続く電極間の組織との間で流れる時間的に異なる電流を回路中の電流として、または時間的に異なる電位差として測定することができる。この時間的に変化する信号の形状は、組織の電気特性を示す。様々な周波数の電気信号を使用して組織の電気特性を測定することもできる。測定時に組織に加えられる電圧の大きさは、測定中の信号が、存在する可能性があるどんな周波数帯域信号をも上回るものになるほど大きくする必要があるが、一般に、患者の不快感をなくすように2Vを超えてはならない。

【0050】組織の光学特性は、紫外線から赤外線までの波長範囲にわたって測定することができる。プローブ1および10中の1本の光ファイバは、電磁放射線を、1つまたは複数の源から、その放射線が吸収され散乱される組織の表面へ案内するために使用される。第1のファイバに隣接しても、あるいは短い距離だけ離れてもよい第2のファイバは、放射線を再び、組織から1つまたは複数の検出器（図示せず）へ案内する。検出器からの信号の大きさは、組織の光学特性の示す。

【0051】電磁放射線の源は、発光ダイオード（図示せず）でも、固体レーザー（図示せず）でもよい。いくつかの波長をファイバ4、14上で案内することも、あるいは各波長ごとに別々のファイバ4、14を使用することもできる。極めて限定的であることが分かっている波長には、540nm、650nm、660nm、660nm、940nm、および1300nmがある。

【0052】制御装置20は、好ましい実施例の装置を監視することができる図8に示した専用コンピュータ・システム21を含む。システム21は、プローブ1および10の電極3、5、6、7、15、16、17のそれぞれと、光学放射源（図示せず）に加えられる電気信号の適当な同時性をアナログ・ブロック23を介して制御するマイクロプロセッサ・ブロック22を含む。電気検出器および光学検出器からの信号は、マイクロプロセッサ・ブロック22で処理され、ディスプレイ24上にそ

の結果を示すことができ、あるいは前記結果によって、他の可視インディケータ、可聴指示器、または印刷指示器を起動することもできる。キーボード25は、コンピュータ・システム21にコマンドを提供するために操作者によって使用することができる。

【0053】コンピュータ・システム21によって収集されたデータは、処理され、各組織タイプに特有のデータ・パターンでコンピュータ・システム21のメモリに記憶されているデータと比較される。図7は、電気測定および光学測定から得られる3つのディスクリミナントの間数としての組織タイプの典型的なグラフを示す。

【0054】図7を作成するうえで使用した3つのディスクリミナントは、後方散乱された光の2つの測定値（それぞれ対応する波長での $dsc1$ 、 $dsc2$ ）と、フーリエ分析によって導かれる電気緩和曲線の形状の測定値（ $dsc3$ ）であった。図7は、通常組織タイプのオリジナル偏平上皮（OSE1、OSE2、OSE3）、円柱上皮（COL1、COL2）、および早期化生（P）をどのように、異常、前癌組織タイプのヒト・パピローマ・ウイルス（HPV）、異型（ATYP）、および前癌（D1、D2、D3）と区別するかを示す。

【0055】この比較の結果は、ディスプレイ24またはその他の適当な手段を介して操作者に伝達される。結果は、特定の患者用のマイクロプロセッサ・ブロック22に記憶し、後で取出しすなわちプリント・アウトすることができる。

【0056】図1ないし7の実施例では、縦長で真っ直ぐな側面チューブのプローブ1および10で適宜、可とう性シャフトを準備し、あるいはプローブをカプセルに組み込み、それによってカテーテル構成を使用する挿入を行うことができる。

【0057】図8は、患者の子宮頸32上の組織タイプをサンプルできる特別な形状に構成したプローブ40を示す。具体的には、子宮頸プローブ40は、臨床医が保持することができるが、制御装置に信号を供給するケーブル（図示せず）と相互接続された縦長シャフト41を含む。シャフト41は本体42で終わり、本体42から中央プローブ部43が産道33へ延びている。本体42は、内部に子宮頸32を受けるように構成された環状くぼみ44を有する。プローブ部43およびくぼみ44には、子宮頸32の形状全体に沿って組織の物理特性をサンプルするように構成されたセンサとしての刺激/受信要素45の繰返しアレイが表面上に分散されている。センサ45はシャフト41を介して制御装置と相互接続されている。プローブ面の形状全体に沿って複数の連続領域で複数の刺激/受信エネルギー・タイプを設けることができるので、操作者がシャフト41を一回ねじれば、複合後方散乱ピクチャを確認することができる。

【0058】図9には、この場合は患者の胸36上のも

のである皮膚に特定の用途するように構成された可とう性プローブ50が示されている。このプローブ50は、多数のセンサ52で構成された可とう性プリント回路プレーナ基板51を含む。センサ52は、多数のプリント・コネクタ53を介してケーブル54に接続されている。ケーブル54は、前述の実施例と同様に、プローブ50を制御装置とリンクする。この構成ではプローブ50を湾曲したあるいは平坦な表面に形成したので、図2、3、または8の実施例のプローブで必要されるよりも実質的に短い時間で比較的に広い領域にアクセスすることができる。

【0059】図10は、図9の構成であるが、完全に一体化された検出器アセンブリ60の拡張部を示す。検出器アセンブリ60は、プローブ50と同様に、複数のセンサ62と共に構成された可とう性基板61を備えている。基板61は、検出器アセンブリ60の制御装置65が形成されたハウジング64に接続された連続気泡発泡体からなる支持体63によって支持される。支持体63によって、基板61を制御装置65に支持しながら、基板61をたわませて組織の形状に一致させることができる。制御装置65は、センサ62に接続され、かつ制御装置65では、外部組織タイプの判定に必要とされる処理機能が小型の手持ちパッケージに組み込まれている。制御装置65は、プロセス・モジュール67、センサ62に接続された入力部68、および制御/表示モジュール69と共に、一体型バッテリー・サプライ66を含む。制御/表示モジュール69には、プローブ・アセンブリ60が人体の表面上に置かれたときに組織タイプを示す可視フィードバックまたは可聴フィードバックを操作者に提供する多数の指示器70が接続されている。

【0060】図11は、シャフト・ハウジング72と、その先端に形成された透明な（透過的な）球形屈折ボール73とを備えるボール屈折プローブ71を示す。シャフト・ハウジング72内には、異なるスペクトル帯域をカバーする発光ダイオードなど複数の光源74（1つだけを図示した）、光伝送抵抗器、PINダイオード、その他の光学センサなどとの相補的な光センサ75（この場合も、図を明確にするために1つだけを示した）が構成されている。プローブ71は、各光源74から放出される光を実質的に球形のパターンで照射させ、ボール73自体に接触する組織76の広い領域を刺激するように働くように構成されている。これに対して、組織76からその後方散乱光は、ボール73内でセンサ75上に屈折される。任意選択の不透明なバリア77が光源74からセンサ75への直接照明を妨げる。電気刺激を与えるために組織76に接触するように2つの電極78がボール73に位置決めされている。多数のワイヤ・導体79がプローブ75と制御装置（図示せず）の間で信号を伝達する。図のように、組織76の領域80が光源74によって照明され、組織の領域81がセンサ75によって観測

され、したがって、領域80と領域81の間の組織76を通過する光透過が示される。

【0061】図12は、シャフト86上に形成され、前述の実施例と同様に構成された4つの電気センサ87を備えている。具体的には、プローブ85には、それぞれ、接触させられた組織を刺激するために別々に起動することができる、4つの超音波トランスデューサ88が用意されている。どれか1つのトランスデューサ88が刺激された場合、残りの3つを使用して、送られた超音波パターンを受け取ることができる。受け取ったパターンを処理して、組織の密度に関する様々な特徴と、血液の流れを示す、組織全体にわたる密度のあらゆる変化を判定することができる。これは、ソナーや医療超音波などで知られている音響映像システムなどで使用される飛行時間測定を使用して行うことができる。音響結合の変化を補償するために多数の温度センサ89がプローブ85の表面に設けられている。この温度センサは前記組織の温度を検出して、サンプル中の組織内の超音波速度の変化を補償するように使用できる。

【0062】図13Aおよび13Bは、管状ケーシング91を含む熱/光プローブ90を示す。管状ケーシング91に沿って3本のファイバ92が配列されている。ファイバ92は、サンプル中の組織を照明し、組織から反射された光を受け取るために使用される。プローブ90には、検査中の組織を選択的に加熱するように構成された抵抗ヒータ93と、ヒータ93の動作に反応して組織の温度を測定するように構成された温度センサ94も含まれている。これによって、ある組織タイプの熱反応時間が制御装置によって判定され、前駆細胞および癌細胞の成長を示すことができる組織を通した血液の流れを示すことができる。

【0063】図14Aおよび14Bで、磁気プローブ100は、前述の実施例と同様に、管状ケーシング101内に構成されるように示されている。プローブ100は、前述の実施例と同様に構成された多数の電極102を含む。1300nm、440nm、565nm、660nmなど異なる波長で光を送るよう構成された発光ダイオードなど4つの光学送信器103も含まれている。2つの光学受信器104は、1300nm、500nmないし1000nmなど異なる波長で光を受け取るように構成されている。プローブ100の中心に位置する磁気送信器105と、それを囲む3つの磁気受信器106も用意されている。磁気送信器105および磁気受信器106は、強磁性コアと対する巻線を備えており、それによって、磁気送信器105はプローブ100の端部から延びる小さな磁界を確立する。磁界の変化は受信器106によって検出され、比較することができ、それによって、各受信器106が受け取る信号間の不均衡は、組織の磁気異常を示す。

【0064】この明細書を書いている時点で、磁気刺激

17

の正確な有意性は不明であるが、組織の磁気応答の局所異常は、組織の細胞内の分配の関数の結果である電荷の擾乱によるものであると考えられる。具体的に、細胞の核は多数の分配層に囲まれており、それらの層の間の通信が正常な細胞の成長を制限すると考えられる。しかし、癌細胞では、制限されるのは層間の通信だけであり、これは、癌細胞が制限なしに成長することに直接関係すると考えられる。したがって、検出することも、あるいは磁気的に修正することもできる電荷の不均衡分布は、制限された通信と、したがって癌活動とを示すことができる。

【0066】多数の異なるプローブ・タイプに共通の制御機構を使用することが好ましい。したがって、そのような制御機構は、プローブが相互交換可能であり、プローブまたは制御装置、あるいはその両方が、信頼できかつ一貫した組織サンプリングが行われるように従来の方法で校正できる場合に妥当なものである。超小型化が進むことによって、単一のプローブの先端内で実施される上述のエネルギー刺激/受信形態の数が増し、癌および前癌を検出するために必要とされる判別パラメータの数が

【0066】図15に第1の校正装置120が示されており、この装置によって、制御装置121に接続されたプローブ122が合成組織代替物123と接触している。材料123は、後方散乱に関して明確に定義された知られている組織特性と、電気特性など他のエネルギー放出/受信特性とをシミュレートする。このように、制御装置121は、プローブ122から出力される刺激パルスと、受け取った信号とを、受け入れられるものとして検証すること、あるいは所定の限界内で一致するように調整することもできるようにする自動空白化モードにすることができる。妥当な校正を行った後プローブ122を使用する。合成代替材料123を減縮し、それによって生物学的な危険を防止する。

【0067】図16はブロック図的な第2の装置125を示す。これに於いて、図15の実施例はセミアクティブである。図16で、プローブ126の先端は、プローブ126が接続される制御装置128の一部を形成する相補的なプローブ・アレイ127と接触している状態が示されている。このようにして、プローブ先端126内の送信器および受信器と、プローブ・アレイ127とをシミュレートすることができる。プローブ・アレイ127の応答が知られており、かつ正確に校正された駆動機構129を介して安定しているので、駆動機構129の応答を校正制御装置130によって検出することができ、校正制御装置130は、プローブ先端126の駆動構成131を修正するように働くことができる。

【0068】第3の校正装置135を図17に示す。この図で、トランスデューサ（図示せず）からの導電リー

18

ド線137の構成を有するプローブ136は、制御装置141と相互接続されている。プローブ136内には、プローブ136中のトランスデューサに関する特定の校正値がプログラムされたプログラム可能読み取り専用メモリ（PROM）138が構成されている。PROM138は、多数のリード線139を介して、校正モジュール140に直接接続されている。校正モジュール140は多数の利得制御出力142を出力する。これらの出力は、トランスデューサとの間のリード線137に接続された増幅器143のアレイに供給される。このようにして、各増幅器143の利得は、異なるプローブ136のトランスデューサ間の変動を補償するようにPROM138内の値に依存して調整される。PROM138のネットワークは、プローブのディジタル電子減縮を可能にして、プローブがコンピュータと共に使用されるたびにトラックを保つことができる。PROM138をプローブ136に含めると、プローブ136を電子的に識別することができ、プローブ136を使用するたびにそのことを記録することができ、それによって適宜、プローブの繰返し使用回数を事前に自動的に制限することができる。

【0069】次に、図18を参照すると、アナログ・ボード152を介してプロセッサ・ボード153に接続されたプローブ151を含む検出システム150の好ましい構成が概略的に示されている。プロセッサ・ボード153はディスプレイ154に対して出力し、多数の制御キー155および数値キーパッド156を介して得られるユーザ入力を有する。コンピュータ・タイプ通信は、RS232型接続157、あるいはIEEE488ポートまたはCOM#ポート、あるいは直接メモリ・アクセス（DMA）を介して利用可能である。AC主電源は直接、入力158を介して供給される。

【0070】プローブ151は、複数の異なる物理刺激を提供するための装置を含む。具体的には、多数の発光ダイオード（LED）159が光学的刺激を供給する。多数の電極160も組織に電気刺激を供給し、ディスクリミット値を求めると共に、プローブ151の組織に対する配列を判断する。追加刺激/受信ディスクリミット用の追加構成要素（図示しない）を前述のように含めることもできる。プローブ151の配列を補足するために、多数のひずみゲージ161が組織に対するプローブ151の配向を示す。プローブ151は、リアルタイムでアクセスされたときに、組織のタイプに関するフィードバックを医師に提供すると共に、可聴指示器または光学指示器、あるいはその両方を含むことができる多数の指示器162も含む。多数のフォトダイオード163は、LED159から放出され、組織によって反射された光の電気光学検知を行う。フォトダイオード163からの出力を増幅するために、プローブ151に前置増幅器164が含まれている。プローブ151は、その各要素に結

19

合された駆動増幅器および制御増幅器を含むアナログ・ボード152に接続されている。

【0071】プロセッサ・ボード153には、デジタル入出力ブロック176と直列入出力ブロック178aとを備えるCPU178を使用するマイクロプロセッサ制御装置が組み込まれている。CPU178は、入出力ブロック178aを介してデジタル・アナログ変換器174に出力される刺激を制御する。D/A変換器はLED駆動制御装置165に出力する。LED駆動制御装置165は、LED159を駆動するために使用され、また、デジタル入出力176を介してデジタル信号を入力される。また、デジタル入出力176は、電極刺激パルスを組織に供給するために電極160に結合された電極駆動装置166に出力する。増幅器167は、CPU178によって評価できるように保護装置172を介してアナログ・デジタル変換器177へ経路指定される電極160の出力を増幅する。各フォトダイオードの前置増幅器164の出力は光学検出器増幅器171に提供され、光学検出器増幅器171の出力は、CPU178によって参照できるようにA/D変換器177を使用してデジタル化される。必要に応じて、代替刺激/受信エネルギー・トランスデューサ160aを含めることもできる。ひずみゲージ駆動機構168は、DC電源条件付装置180からのDC信号を使用し、ひずみゲージ増幅器169に出力するひずみゲージ161を駆動する。増幅器169は、保護装置172を介してA/D変換器177に出力し、プローブによって組織に加えられる力の大きさを測定する。また、デジタル入出力176は、知られている方法で指示器162を駆動する指示器駆動機構170に出力する。CPU178は、リセット装置181、クロック182を備え、試験ソケット183にも出力する。

【0072】上述のように、プローブ151は、校正を行い、減菌を容易にし、プローブの使用回数を記録できるようにするために、PROM（図示せず）を備えることができる。PROMを使用する場合は、デジタル入出力ブロック176に直接接続することができる。

【0073】作動時に、基本シミュレーション・パターンがCPU178によってプログラムされ、あるいはメモリ179から選択され、前記パターンを使用してLED159および電極160が刺激される。生データがCPU178によって記録され、メモリ179に記憶され、それによって、異なるディスクリミナントとして処理される。得られた組織の各一連のサンプルごとに、複数のディスクリミナントをアルゴリズムによって計算して、組織タイプの範囲分けを行う。次いで、その範囲分けが、メモリ179の非揮発性部内に記憶された知られている範囲分けと比較され、一致が発生した場合、前者の範囲分けは、正常な組織、前癌組織、または癌組織として識別され、適宜、医師に表示される。組織タイプが

20

未知のものである場合、それに対応する表示が医師に提供され、医師は、組織のその特定の部分の次の試験を命令することができる。

【0074】検知された生データを処理する際、通常の患者ごとの変動との関係が比較的薄い特性を選択することが妥当である。これには、電気動作の周波数記述および時間記述を得るために、周波数ドメインと時間ドメインの両方における電気特性や光学特性などの物理パラメータの処理を含めることができる。周波数構成要素は、フーリエ変換または異なる周波数での測定によって得ることができる。時間応答は、組織に加えられるエネルギーに対する応答の振幅に関する。周波数刺激を導引すると、スペクトル応答が提供され、それぞれ、対応するスペクトル曲線を含む、9つ以上の別々のパラメータから成る組織タイプ複素インピーダンス検出が行われる。電気時間応答は、通常、階段関数またはインパルスである。知られている電気刺激に対する観測された応答を順次監視することによって判定することができる。

【0075】光学装置では、応答の変化の勾配および率と共に、サンプルの絶対後方散乱を前述のように求めることができ、それによって、それぞれスペクトル特徴付けまたは時間特徴付けの場合の第1および第2の差分対波長または時間対波長として得られる。

【0076】超音波の場合、透過密度は、振動効果およびドップラー効果の後にも、それらの様々な組合せの後にも変化し、微分技法によって分析することができる。磁気刺激の場合、特定の周波数または一連の周波数での異常を判定することができる。

【0077】各異なる組織タイプごとに、刺激の様々な組合せを使用することができる。たとえば、子宮頸癌の場合、好ましい刺激タイプは光学的なものや電氣的なものである。皮膚組織の場合は、光学刺激、電気刺激、磁気刺激、音響刺激、および熱刺激が重要になることがある。

【0078】物理データおよび様々なディスクリミナントが得られた後、それらを数学的に組み合わせ、検査中の組織の特定のタイプを判定することができる。これは、判別分析技法、線形プログラミング、相互相関、またはニューラル・ネットワークを使用して行うことができる。好ましい実施例の判別分析技法は、専門家の意見または経験的に導かれた相関関係を使用して、判別値を最適化するようにデータを関係付けられるに使用される。基本的に、各変数の様々な係数を評価し、特定の範囲分けタイプにマップするには変数にどんな修正が必要とされるかを判定する。

【0079】子宮頸癌を検出するための好ましい実施例は、電気検知および光学検知に基づいて8つのディスクリミナントを使用する。それらのディスクリミナントとは、540nm、660nm、940nm、および1300nmでの光の後方散乱と、電圧減衰曲線の4つの形

21

状特徴である。

【0080】 ディスクリミナントを使用し組織の範囲分けを行う方法はアルゴリズムによるものであり、上記で識別したディスクリミナントを使用する子宮頸癌および前癌検出の場合、組合せは以下のとおりである。

【数1】

$$P_j = A_j \cdot \sum_{i=1}^n (A_{ij} \cdot \text{VAR}_i)$$

上式で、VAR<sub>i</sub>は一次方程式における位置jに関連するリアルタイム変数、A<sub>ij</sub>は変数iの定係数、P<sub>j</sub>は第1の組織範囲の相対確率である。

【0081】 正確な試験結果を得るには、大規模なデータベースが必要である。そのようなデータベースによって、特定のタイプの癌および前癌に対する知られている応答を相関付けることができる。たとえば、本発明者は、子宮頸癌の検出に関する実施例を追及して、2000人を超える被検者を調査した。各被検者は専門のコルポスコピストによって分析され、必要に応じて、組織生理学者が有意の組織範囲に関する参照データを提供した。また、これらの被検者はそれぞれ、手動で範囲分けされた特定の組織タイプに対する好ましい実施例の応答を手動の範囲分けと相互相関付けできるように、好ましい実施例によるプローブおよびシステムを使用し検査された。次いで、これによって、プローブを他の患者に適用したときに、判別分析を介した処理の後に、その患者からの応答をデータベースと相互相関付けして特定の組織タイプを識別できるように、その特定の癌タイプ用のデータベースが形成される。

【0082】 本発明者は、類似の実験も実行しており、乳癌、皮膚癌、結腸癌、および前立腺癌に関するデータベースを開発中である。しかし、異なる癌タイプはそれぞれ、データベースの開発に対して異なるタイプの問題を提示する。具体的には、子宮頸癌の場合、体内検査を実行することができるが、乳癌、結腸癌、および前立腺癌の場合、生検結果が必要であり、したがってデータベースは「反応系」情報に関して開発される。皮膚癌では、皮膚検査と生検結果を使用することができる。

【0083】 すべてのサンプルは、プローブによって結果が検出されたときに、各組織タイプの基準特徴を提供する体内および生検識別とプローブ結果を相関付けることによって判定される。

【0084】 好ましい実施例の性能に關する本発明者による調査によつて、子宮頸癌用の検出システム150が、コルポスコピー/組織生理學診断とプローブ診断の間に、ローグレートの異常（十分に成長したヒト・パピローマ・ウィルスの変化、軽い異型、または子宮頸表皮内癌腫グレード1）に応じて85%ないし99%、ハイグレードの異常（子宮頸表皮内腫瘍グレード2または3）で90%、侵入性癌で99%の一致を与えることを示した。これらの結果の統計分析および補外は、好ま

22

しい実施例のプローブを使用する偽正率と偽負率の比率が約10%であり、したがって、子宮頸癌に関しては、本発明のプローブ構成が、従来型のpapsミア試験に相当とみなされている約50%ないし60%の精度に勝る実質的な改良であることを示している。

【0085】 前記は本発明のいくつかの実施例だけを説明したものであり、本発明には、その範囲から逸脱せずに、当業者に明らかな修正を加えることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 使用中の一実施例のプローブ・システムの部分断面図である。

【図2】 第1の実施例のプローブの概略図である。

【図3】 第2の実施例のプローブの概略図である。

【図4】 図2に示した実施例に使用される電気パルスのシーケンスのグラフである。

【図5】 図3に示した実施例に使用される電気パルスのシーケンスのグラフである。

【図6】 一実施例の検出システムの概略ブロック図である。

【図7】 電気測定および光学測定から得られる3つのディスクリミナントの関数としての一群の組織タイプを示すグラフの一例である。

【図8】 子宮頸癌を検出するように特定の構成されたプローブの一実施例の使用を示す図である。

【図9】 皮膚癌などを検出するように特定の構成されたセンサの他の実施例を示す図である。

【図10】 皮膚癌などを検出するための本発明の他の実施例の部分切取図である。

【図11】 ボール屈折ヘッドを含む光学センサの側面図である。

【図12】 超音波トランスデューサを含む他の実施例の図である。

【図13】 熱刺激および光学刺激を組み込んだプローブ実施例の正面図と側面図である。

【図14】 電気刺激、光学刺激、および磁気刺激を含むプローブ実施例の正面図と電気刺激、光学刺激、および磁気刺激を含むプローブ実施例の側面図である。

【図15】 プローブ校正用の構成を示す。

【図16】 プローブ校正用の構成を示す。

【図17】 プローブ校正の他の実施例を示す。

【図18】 好ましい実施例による検出装置の概略ブロック図である。

【符号の説明】

2 外部チューブ、 3 電極、 8 カップリング、  
9 ケーブル、 10 プローブ、 20 制御装置、  
21 コンピュータ・システム、 24 ディスプレイ、 25 キーボード、 30 鏡筒、 32 子宮頸、 34 子宮、 41 シャフト、 42 本体、  
44 環状くぼみ、 45 センサ

【図18】

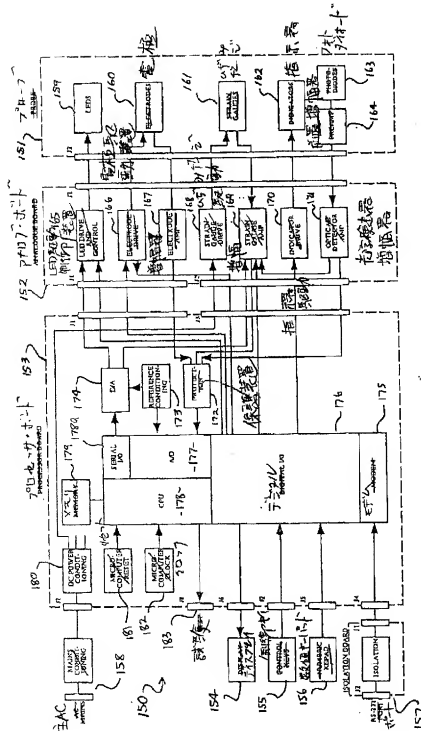
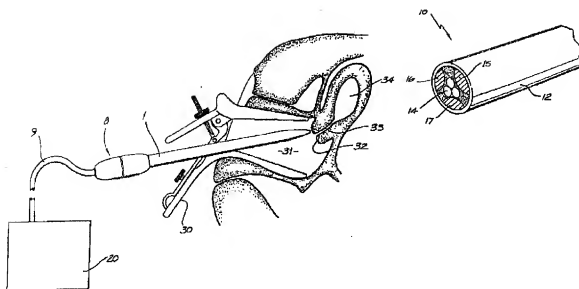


FIG. 18

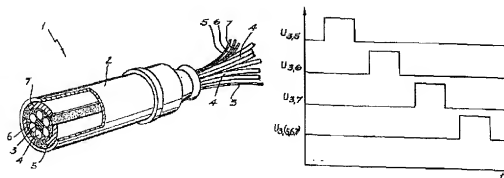
【図1】



【図3】

【図2】

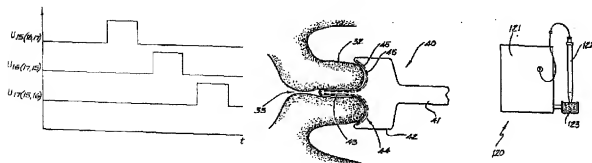
【図4】



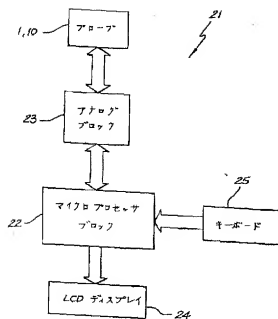
【図5】

【図8】

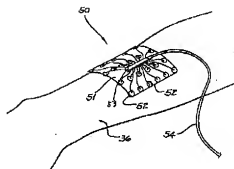
【図15】



【図6】

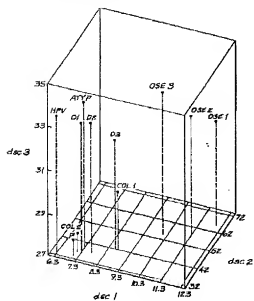


【図9】

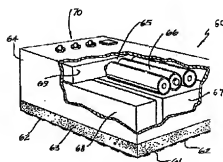


【図7】

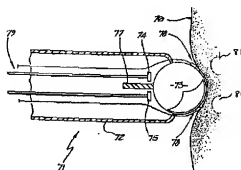
3 デジタルシフトレジスタ (dec) 次元で見た  
縦横アレイメントロッド



【図10】

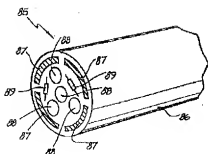


【図11】

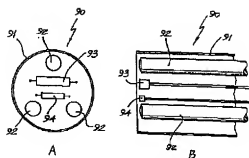




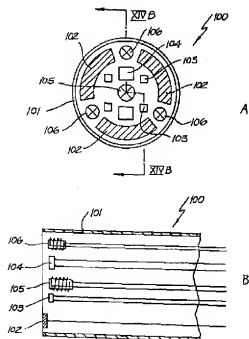
【図12】



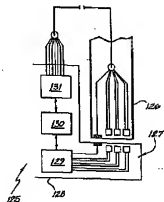
【図13】



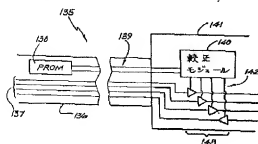
【図14】



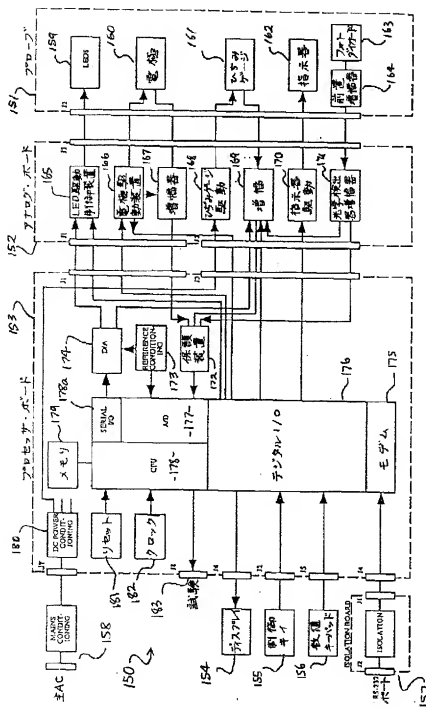
【図16】



【図17】



【図18】



フロントページの続き

(72)発明者 ビヴァン・レスリー・レイド  
オーストラリア国 2577 ニューサウスウ  
ェールズ州・ウェライ (ヴィア モス ヴ  
ェイル) ・グリーンヒル ロード・(番地  
なし) ・“グリーンヒルズ”

(72)発明者 ヴィクター・ニケロヴィッチ・スクラドネ  
ヴ  
オーストラリア国 2022 ニューサウスウ  
ェールズ州・ボンディ ジャンクション・  
ラスヴェン ストリート・89